

ABSTRACT

AB ABSTRACT

AN 97291227 EMBASE

DN 1997291227

TI [Endothelins: Possibly a new approach to pharmacotherapy of cardiovascular diseases, renal diseases and oncological conditions].

ENDOTHELINEN: MOGELIJK EEN NIEUW FARMACOLOGISCH AANGRIJPINGSPOINT BIJ HART-

EN VAATZIEKTEN, NIERZIEKTEN EN ONCOLOGISCHE AANDOENINGEN.

AU Kroodsma J.M.; Rabelink A.J.

CS A.J. Rabelink, Academisch Ziekenhuis, Afd. Nefrologie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Netherlands

SO Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, (1997) Vol. 141, No. 38, pp. 1806-1810.

Refs: 27

ISSN: 0028-2162 CODEN: NETJAN

CY Netherlands

DT Journal; (Short Survey)

FS 016 Cancer

018 Cardiovascular Diseases and Cardiovascular Surgery

028 Urology and Nephrology

037 Drug Literature Index

LA Dutch

SL Dutch; English

ED Entered STN: 971030

Last Updated on STN: 971030

AB Only 10 years ago, the vasoconstricting peptide endothelin was discovered; it is produced by endothelial cells. Different isoforms and receptors of endothelin have been identified. The effects of endothelin-1, the most important isoform, are mainly vasoconstriction and proliferation of cells. In the last few years endothelin receptor antagonists have become available, which can delineate the clinical importance of the endothelin system. Possible indications for endothelin receptor blockers are renal disease (acute and chronic renal failure) and cardiovascular disease (heart failure; restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA); pulmonary hypertension; systemic hypertension). There is also a possible role for endothelin receptor blockers in oncology (prostatic carcinoma). Currently clinical trials are being carried out to determine the efficacy of these compounds for the above-mentioned indications.

based strategy is imperative. This requires scientific training in schools of midwifery.

LITERATUUR

- ¹ Cochrane A. Foreword. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, editors. *Effective care in pregnancy and childbirth*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 1993:VII.
- ² Essed GGM. Indicaties en contra-indicaties voor een kunstverlos-sing. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1237-43.

³ WHO-Technical Working Group. *Safe motherhood; care in normal birth: a practical guide*. Genève: World Health Organization, 1996.

⁴ Ottervanger HP, Keirse MJNC, Smit W, Holm JP. Controlled comparison of induction versus expectant care for prelabor rupture of the membranes at term. *J Perinat Med* 1996;24:237-42.

Aanvaard op 13 augustus 1997

Capita selecta

Endothelinen: mogelijk een nieuw farmacologisch aangrijpingspunt bij hart- en vaatziekten, nierziekten en oncologische aandoeningen

J.M.KROODSMA EN A.J.RABELINK

In 1988 werd door Yanagisawa et al. het vaatvernauwende peptide endotheline (ET) ontdekt.¹ Naast de potente vasoconstrictoire eigenschappen heeft ET ook belangrijke effecten op celgroei, chemotaxis en extracellulaire matrixvorming. Aan de mogelijk grote rol van ET bij tal van ziekteprocessen werd in 1992 in dit tijdschrift een overzichtsartikel gewijd.² Omdat nadien zeer veel onderzoek heeft plaatsgevonden en omdat ET-receptorantagonisten momenteel worden onderzocht op hun klinische toepasbaarheid, geven wij een overzicht van de huidige stand van zaken.

HET ENDOTHELINESYSTEEM

De familie van de ET's bestaat uit 3 eiwitten, elk opgebouwd uit 21 aminozuren (ET-1, ET-2 en ET-3). Omdat van de 3 ET's ET-1 de belangrijkste biologische effecten bezit, beperken wij ons verder tot dit peptide. In endothelcellen wordt onder invloed van stimuli als hypoxie, verlaagde doorbloeding en trombine de novo een zogenaamd prepropeptide gevormd, waaruit onder invloed van endopeptidasen het 38 aminozuren grote, zogenaamde 'big' endotheline ontstaat. Zowel intra- als extracellulair wordt dit (deels circulerende) big endotheline omgezet door endotheline-'converting'-enzym (ECE) in het actieve peptide. Er zijn 2 vormen van het ECE, ECE-1 en ECE-2, waarbij ECE-1 vooral de extracellulaire en ECE-2 vooral de intracellulaire omzetting van big ET-1 in ET-1 lijkt te bewerkstelligen. Hoewel de ECE's een regulerende rol spelen in de ET-synthese, is het nog niet duidelijk of ze de snelheidsbeperkende stap hierin zijn en derhalve mogelijk een therapeutisch aangrijpingspunt vormen. Belangrijk is dat circa 80% van het gesynthetiseerde ET-1 abluminaal, dit wil zeggen

SAMENVATTING

- Nog geen 10 jaar geleden is het door het endotheel geproduceerde vasoconstrictieve eiwit endotheline (ET) ontdekt.
- ET heeft verschillende isovormen en receptoren. De effecten van ET-1, de belangrijkste isovorm, betreffen vaatvernauwing en stimulatie van celgroei.
- De laatste jaren zijn ET-receptorantagonisten beschikbaar gekomen, waardoor het klinische belang van het endotheline-systeem in kaart gebracht kan worden.
- Voor ET-receptorblokkers zijn er renale (acuut en chronisch nierfalen) en cardiovasculaire indicaties (hartfalen; restenose-ring na percutane transluminale coronaire angioplastiek; pulmonale hypertensie; systemische hypertensie).
- Mogelijk is er ook een rol voor ET-receptorblokkers bij oncologische aandoeningen (prostaatacarcinoom).
- Op dit moment worden de eerste klinische effectiviteits-onderzoeken voor de genoemde indicatiegebieden verricht.

naar de subendotheliale ruimte, afgegeven wordt. Een klein deel van het geproduceerde ET-1 komt dus maar in de circulatie en de verhoogde ET-1-spiegels bij sommige ziekte toestanden (zie verderop) reflecteren dan waarschijnlijk ook vooral een surplus van lokaal geproduceerd ET-1. Als zodanig is ET-1 meer een autocrien of paracrien dan een endocrien hormoon.

ENDOTHELINERECEPTOREN

Bij zoogdieren zijn 2 verschillende ET-receptoren geïdentificeerd, ET_A en ET_B. Bij mensen komt de ET_A-receptor vooral voor op vasculaire gladde-spiercellen, cardiale myocyten en fibroblasten.³ Activering van de ET_A-receptor leidt via instroom van calcium tot vaatvernauwing in de gladde-spiercellen.⁵ ET-1 kan ook proliferatieve effecten hebben via stimulatie van tyrosinekinasen en activering van proto-oncogenen; deze effecten worden eveneens via de ET_A-receptor gemedieerd.⁶ De humane ET_B-receptor komt vooral tot expressie op de endotheelcel en in veel mindere mate op de vasculai-

Academisch Ziekenhuis, afd. Nefrologie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

J.M.Kroodsma, arts (tevens: U-Gen Research, Utrecht); dr. A.J. Rabelink, internist-nefroloog.

Correspondentieadres: A.J. Rabelink.

BEST AVAILABLE COPY

- ²¹ Fukui M, Nakamura T, Ebihara I, Makita Y, Osada S, Tomino Y, et al. Effects of enalapril on endothelin-1 and growth factor gene expression in diabetic rat glomeruli. *J Lab Clin Med* 1994;123:763-8.
- ²² Weitzberg E, Ahlborg G, Lundberg JM. Differences in vascular effects and removal of endothelin-1 in human lung, brain, and skeletal muscle. *Clin Physiol* 1993;13:653-62.
- ²³ Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9.
- ²⁴ Eddahibi S, Raffestin B, Clozel M, Levame M, Adnot S. Protection from pulmonary hypertension with an orally active endothelin receptor antagonist in hypoxic rats. *Am J Physiol* 1995;268(2 Pt 2):H828-35.
- ²⁵ Schiffrin EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995;25:1135-43.
- ²⁶ Nelson JB, Hedican SP, George DJ, Reddi AH, Piantadosi S, Eisenberger MA, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995;1:944-9.
- ²⁷ Kar S, Yousem SA, Carr BI. Endothelin-1 expression by human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;216:514-9.

Aanvaard op 31 juli 1997

Pleurodese bij maligne pleura-effusies

G.M.BRONNER, P.BAAS EN J.H.BEIJNEN

De oorzaken van vochtophoping in de pleuraholte (pleura-effusie) zijn velerlei. Vanuit therapeutisch oogpunt is het van belang een onderverdeling te maken in benigne en maligne oorzaken. Van de nieuw gediagnosticeerde pleura-effusies blijkt in gemiddeld 50% van de gevallen een maligniteit de oorzaak te zijn.^{1,2} Vooral borst-, long- en ovariumkanker en lymfomen leiden frequent tot maligne effusies.³ In vrijwel alle gevallen blijkt het noodzakelijk de symptomatische pleura-effusies te behandelen met het inbrengen van een drain, het vocht te verwijderen en vervolgens het borstvlies aan het longvlies te verkleven (pleurodese) om een recidief te voorkomen. Bij de pleurodese wordt een chemische stof in de pleuraholte ingebracht en is een steriele ontsteking de basis voor het verkleven van het borst- en longvlies. In dit artikel zullen wij beknopt de pathofysiologie van de maligne pleura-effusie en de behandeling daarvan bespreken en een beschrijving geven van de chemische agentia die toegepast worden bij de pleurodese.

PATHOFYSIOLOGIE MALIGNE PLEURA-EFFUSIE

Het longvlies is een sereuze membraan, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de viscerale pleura, die de buitenzijde van de longen bekleedt, en de pariëtale pleura, die de binnenzijde van de thoraxholte bedekt. In tegenstelling tot de lymfwegen van de pariëtale pleura bezitten de viscerale lymfwegen geen rechtstreekse openingen naar de pleuraholte. De lymfwegen van de pariëtale pleura staan in rechtstreekse verbinding met de pleuraholte via stomata, kleine poriën van 2-12 µm.

De pleuraholte bevat onder normale omstandigheden

SAMENVATTING

- Gemiddeld 50% van de gediagnosticeerde pleura-effusies wordt veroorzaakt door een maligniteit, vooral door borst-, long- en ovariumkanker en lymfomen. De vochtophoping ontstaat door metastasering naar de pleura en obstructie van lymfevaten en -klieren.
- In het algemeen neemt de effusie af wanneer de tumor reageert op systemische therapie. Vaak is dat niet het geval en dient het vocht te worden verwijderd, ter verlichting van symptomen als dyspnoe, hoesten en een zwaar gevoel in de borstkas.
- Chirurgische behandelmogelijkheden zijn drainage via een naald of een drain, (gedeeltelijke) pleuraresectie en het aanleggen van een pleuroperitoneale shunt. Nadelen hiervan zijn het na korte tijd optreden van een recidief, de grootte van de ingreep en (of) de grote morbiditeit en sterfte.
- De standaardbehandeling is momenteel pleurodese door toediening van een scleroserend agens, meestal via een drain. Middelen die hiervoor bij voorkeur worden gebruikt zijn, in afnemende volgorde, tetracycline, bleomycine of talk, doxycycline of minocycline. De frequentste bijwerkingen zijn thoracale pijn en koorts tijdens en na de pleurodese.

een geringe hoeveelheid (enkele ml) vocht. Het pleurale vocht wordt vooral gevormd in de pariëtale pleura en de resorptie vindt hoofdzakelijk plaats via de stomata, eveneens gelegen in de pariëtale pleura. De stomata vormen de normale resorptieroute voor zowel het pleurale vocht als voor eiwitten of partikels. Resorptie van vocht via de viscerale pleura is van gering belang.^{3,5} De belangrijkste mechanismen die maligne pleura-effusies te wegbrengen, zijn metastasering naar de pleura, waardoor de permeabiliteit van het membraan toeneemt, en obstructie van de afvoerende lymfevaten of -klieren, waardoor de klaring van het pleurale vocht wordt verminderd.⁶

De klinische afwijkingen die kunnen ontstaan bij pleurale vochtophoping zijn vrij karakteristiek. Als voornaamste symptomen treden op dyspnoe, hoesten en een zwaar gevoel in de borstkas.⁴

Slotervaartziekenhuis, afd. Apotheek, Louwesweg 6, 1066 EC Amsterdam.

Mw.drs.G.M.Bronner, ziekenhuisapotheker i.o. (tevens: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam); prof.dr.J.H.Beijnen, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog (tevens: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam).

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, afd. Longziekten, Amsterdam. Dr.P.Baas, longarts.

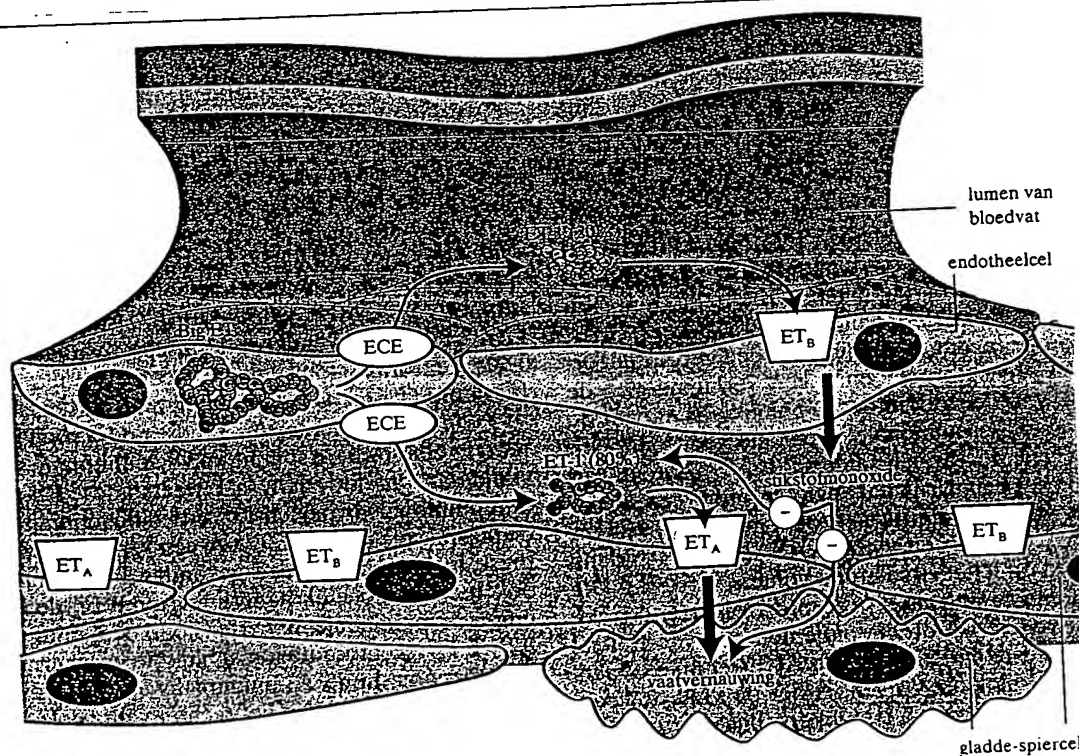
Correspondentieadres: mw.drs.G.M.Bronner.

spiercel.⁷ Activering van de endotheliale ET_B resulteert in afgifte van het vaatverwijdende en vasorelatieve NO en in een verminderde transcriptie van ET-'messenger'-RNA.³ Op deze manier is er een koppelingssysteem aanwezig voor de door ET_A veroorzaakte effecten van ET-1 (figuur). De interactie met de receptor leidt tot langdurige biologische effecten, ten gevolge van een bijna irreversibele binding van het peptide en een continuerende signalering van het peptide-receptorcomplex.⁸ Acute en chronische blokkade van de ET_A -receptor wordt hierdoor bemoeilijkt, maar acute en chronische blokkade van de ET_B -receptor lijkt goed mogelijk te zijn met behulp van specifieke receptorantagonisten.

TOEGANG
In de laatste jaren zijn wereldwijd trials gedaan met deze klasse van geneesmiddelen, de zogenaamde receptorblokkers. Tevens wordt er gewerkt aan de ontwikkeling van ECE-remmers. Aanvankelijk waren deze receptorblokkers peptideanaloga van ET-1 zelf, maar deze konden intraveneus toegediend worden. Inmiddels zijn echter ook orale blokkers beschikbaar (de laatste de belangrijkste weer). Bij het toepassen van

ET-receptorblokkers is het van cruciaal belang om inzicht te hebben in de fysiologische rol van ET-1. Hoewel onder normale condities er een door ET-1 gemedieerde vasoconstrictoire tonus lijkt te bestaan, blijken de blokkers weinig effect te hebben op de hemodynamiek bij gezonde vrijwilligers en wijzen de meeste gegevens tot dusver niet op een bloeddrukverlagend effect van deze middelen.³

ET-1 blijkt echter wel heel belangrijk te zijn voor de ontwikkeling van de neurale buis afgeleide organogenese. Zo leidt blokkade van de ET_A -receptor bij ratten tot aangeboren craniofaciale malformaties en afwijkingen aan het hart, terwijl blokkade van de ET_B -receptor tijdens organogenese leidt tot aganglionair megacolon.⁹ Dit maakt deze klasse van blokkers tot erg teratogene middelen. Verschillende van de ET-receptorblokkers zijn zogenaamde gecombineerde blokkers, dat wil zeggen dat zowel de ET_A - als de ET_B -receptor geblokkeerd wordt. Er zijn wel enige vraagtekens te plaatsen bij het blokkeren van de ET_B -receptor. Zoals hiervoor besproken, stimuleert de ET_B -receptor de afgifte van NO, dat een vaatbeschermende factor is. In de nier blijkt de ET_B -receptor bovendien betrokken bij herstel na tubulusnecrose en stimuleert deze de zoutexcretie.⁴ Belangrijk is dat bij



matische weergave van de effecten van endotheline (ET) in de vaatwand. In endotheelcellen wordt onder invloed van bijvoorbeeld hypoxie, verlaagde doorbloeding en trombine een voorlopermolecuul, het zogenaamde 'big' endotheline (big ET), geproduceerd. Door endotheline-'converting'-enzym (ECE) op de celmembranen wordt dat omgezet in het actieve peptide. Het actieve ET-1 (in de tekening is ET-1 afgebeeld) wordt vooral (80%) abginaal afgegeven; 20% komt in de circulatie terecht. Binding van ET-1 aan de ET_A -receptor (en mogelijk ET_B) op de gladde-spierscel leidt tot sterke vaatvernauwing. Het lumaal afgegeven ET-1 bindt zich aan de ET_B -receptor op de endotheelcel, wat leidt tot stikstofmonoxideproductie en derhalve tot door cyclisch fosfomonofosfaat gemedieerde vasodilatatie. Tevens resulteert dit in een negatieve terugkoppeling op de ET-1-synthese in de endotheelcel.

BEST AVAILABLE COPY

Belangrijkste endothelinereceptorantagonisten (non-peptiden)

naam	fabrikant	selectiviteit
Ro 47-0203 (Bosentan)	Hoffman-La Roche	ET _A en ET _B
SB 209 670	SmithKline-Beecham	ET _A en ET _B
BMS-182874	Bristol-Myers-Squibb	ET _A
LU 135252	Knoll	ET _A
PD 156707	Parke-Davis	ET _A
ABT-627	Abbott	ET _A

ET_A en ET_B = endothelinereceptoren A en B.

bijvoorbeeld hartfalen en nierziekten het aantal en (of) de activiteit van deze ET_B-receptoren juist toeneemt.

Voor welke indicaties worden de ET-receptorblokkers nu ontwikkeld? Hier zien wij een interessant fenomeen, namelijk dat de huidige onderzoeksprogramma's voor deze nieuwe farmaca zich niet alleen richten op cardiovasculaire, maar bijvoorbeeld ook op oncologische indicaties.

GEbruik van endothelinereceptorblokkers

Hartfalen. Bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen blijken de concentraties in het plasma van ET-1 en van big ET-1 verhoogd te zijn en te correleren met de ernst van de ziekte.¹⁰ Aangenomen wordt dat, net zoals bij het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), het vaatvernauwende ET-1 een rol speelt bij de neuro-humorale respons op verminderde (nier)doorbloeding. Deze respons kan gunstig zijn in de vroege fase van hartfalen, maar kan in de latere fasen leiden tot verder pompfalen. Net als bij de behandeling met angiotensine-converterend-enzym(ACE)-remmers blijkt bij experimenteel hartfalen blokkade van ET_A-receptoren te resulteren in een zeer sterke bloeddrukdaling.¹¹ Een recent onderzoek liet bij patiënten met chronisch hartfalen (functionele klasse III volgens de New York Heart Association) zien, dat toediening van een gecombineerde ET_A-ET_B-receptorantagonist een verlaging van de bloeddruk, van de druk in de A. pulmonalis en van de systemische en de pulmonale weerstand geeft, met een verhoging van de cardiale index.¹² In de context van hartfalen is het belangrijk dat angiotensine II een sterke stimulator van ET-1-afgifte is,¹³ zodat het ET-1-systeem als het ware de effecten van RAAS-activering tijdens een verlaagd effectief circulerend volume versterkt. Dit is dan ook van belang als ET-receptorblokkerende therapie overwogen wordt bij patiënten met hartfalen. Omdat de meeste patiënten al een ACE-remmer of een angiotensine-I-blokker krijgen, is het de vraag of een additioneel effect van ET-blokkers bij gebruik van ACE-remmers verwacht mag worden. In een rattenmodel met chronisch hartfalen kon zo'n additief vaatverwijdend effect van ET_A/ET_B-blokkade bij gebruik van ACE-remmers in ieder geval wel gevonden worden.¹⁴

Atherosclerose/restenose. ET-1-afgifte wordt ook gestimuleerd door geoxideerd 'low-density'-lipoproteïne en vaatschade in het algemeen en kan dan als chemo-attractans voor monocytën fungeren.¹⁵ Ook kan ET-1 proliferatie van gladde spiercellen veroorzaken. Deze

eigenschappen, naast de hemodynamische effecten, maken het peptide dan ook tot een interessant aangrijpingspunt bij de behandeling van atherosclerose. Hiermee is nog weinig klinische ervaring, maar wel worden ET-receptorblokkers getest op hun potentie om restenosing na percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) te voorkomen. Dit proces vertoont pathobiologisch vele analogieën met atherosclerose. Bij experimentele PTCA's bij honden kon ET_A-receptorblokkade restenosing volledig voorkomen.¹⁶

Nierziekten. ET-1 brengt langdurige toename van de renale vaatweerstand teweeg, ten gevolge van pre- en postglomerulaire vasoconstrictie, en gaat gepaard met medullaire ischemie.^{4, 17} Hoewel de totale doorbloeding van de nieren normaal groot is (circa 25% van het hartminuutvolume) blijkt er binnen een nier een opvallende ongelijkheid in de doorbloeding te bestaan: het niermerg wordt marginaal doorbloed ten behoeve van de concentratiemechanismen; een verdere afname (zoals gezien wordt bij toegenomen ET-1-spiegels) kan leiden tot hypoxie en acute tubulusnecrose. Inderdaad blijkt blokkade van ET-1-receptoren bij diverse modellen voor acuut nierfalen de acute renale vaatvernauwende en glomerulaire effecten te antagoniseren.^{4, 18} Tevens blijkt het mogelijk met ET-receptorblokkade acuut nierfalen te behandelen en de overlevingskansen te verbeteren, zelfs indien de receptorblokkers 24 h na renale ischemie werden toegediend.¹⁹ Naast de vasoconstrictieve werking van ET-1 dienen ook de groeistimulerende eigenschappen van dit peptide overwogen te worden in het kader van nierziekten. Compensatoire groei van zowel nierweefsel als van niermatrix zijn kenmerken van chronische progressieve nierziekten en in beide gevallen kan stimulatie door ET-1 plaatsvinden.⁶ Blokkade van de ET-receptor kan de ontwikkeling van proteinurie en glomerulosclerose reduceren in diersmodellen.^{20, 21} Gezien de veelbelovende preklinische resultaten worden ET-receptorantagonisten momenteel onderzocht op hun klinische toepasbaarheid bij nierziekten.

Pulmonale hypertensie. Toediening van ET-1 resulteert in een sterkere stijging van de pulmonale vaatweerstand dan van de systemische weerstand.²² Bij patiënten met pulmonale hypertensie worden bovendien verhoogde plasmaspiegels van ET-1 en een verhoogde ET-1-synthese in het longvaatbed gevonden.²³ Dit maakt ET-1 ook tot een mogelijk aangrijpingspunt bij de behandeling van pulmonale hypertensie. Toediening van een ET_A/ET_B-receptorantagonist blijkt te beschermen tegen druktoename in de A. pulmonalis en tegen morfologische veranderingen van het rechter ventrikel in een model voor chronische hypoxie.²⁴ ET-receptorblokkers worden inmiddels in dit indicatiegebied op grotere schaal op hun effectiviteit getest (fase-III-onderzoek).

Hypertensie. Ook in experimentele modellen voor hypertensie heeft ET-receptorblokkade maar weinig effect op de bloeddruk.²⁵ Alleen in zoutgevoelige experimentele bloeddrukmodellen geeft het enige bloeddrukdaling. Belangrijker is misschien dat de receptorblokkade in deze modellen wel zeer effectief is om vaatwandhypertrofie te voorkomen.²⁵ De ervaringen met toepassing

ertensie zijn nog heel beperkt. In tegenmen ziet bij gezonde vrijwilligers blijkt (tabel) wel enige bloeddrukdaling met te geven bij patiënten met essentiële Schmitt, schriftelijke mededeling, 1996). ofiel vertoont opmerkelijk veel overeen dat van calciumantagonisten. Sterkere gen kunnen op grond van experimenteel wacht worden bij een verminderd effect volume, zoals bij hartfalen en sepsis.⁴ te ziekten. Tenslotte zijn er aanwijzingen rol speelt bij de klinische presentatie van en. Het duidelijkst lijkt deze rol bij prosta. Niet alleen plasmaspiegels van het peoogd bij patiënten met een prostaatcarcinoom ook zeer hoge lokale concentraties van arcinoom zelf en in de botmetastasen getro-onderzoek laat zien dat ET-1 groei van noomcellen veroorzaakt.²⁶ Ook heeft het nd effect op osteoblastenactiviteit, hetgeen oonstrictieve effecten (botischemie) een en spelen bij de botpijnen bij deze patiën- oment wordt in fase-I-onderzoek nagegaan ET-receptorblokkers palliatief ingezet zou- worden bij patiënten met een gemetasta- atcarcinoom. Inmiddels is ook voor andere als het hepatocellulair carcinoom, een mo- lijke rol voor het ET-1-systeem aangetoond,²⁷ en lijkt zich naast het cardiovasculaire indicatiegebied een el nieuw potentieel werkingsgebied voor ET-recep- blokkers af te tekenen.

CONCLUSIE

et is altijd erg opwindend wanneer een hele nieuwe asse van geneesmiddelen, zoals de ET-receptorblok- rs, in de kliniek geïntroduceerd gaat worden. Net zo- s bij het RAAS het geval is, lijkt het endothelinesys- em een rol te spelen bij diverse cardiovasculaire, maar ogelijk ook bij oncologische ziekten. De hiermee sa- enhangende financiële belangen voor de farmaceuti- he industrieën zorgen voor een verdere stimulans van t klinische onderzoek op dit terrein. Wij verwachten in ook dat een brede groep clinici met deze genees- iddelen in de nabije toekomst te maken zal krijgen.

ABSTRACT

Endothelins: possibly a new approach to pharmacotherapy of cardiovascular diseases, renal diseases and oncological conditions

Only 10 years ago, the vasoconstricting peptide endothelin as discovered; it is produced by endothelial cells. Different isoforms and receptors of endothelin have been identified. The effects of endothelin-1, the most important isoform, are mainly vasoconstriction and proliferation of cells. In the last few years endothelin receptor antagonists have become available, which can delineate the clinical importance of the endothelin system.

Possible indications for endothelin receptor blockers are renal disease (acute and chronic renal failure) and cardiovascular disease (heart failure; restenosis after percutaneous translumi-

nal coronary angioplasty (PTCA); pulmonary hypertension; systemic hypertension).

- There is also a possible role for endothelin receptor blockers in oncology (prostatic carcinoma).
- Currently clinical trials are being carried out to determine the efficacy of these compounds for the above-mentioned indications.

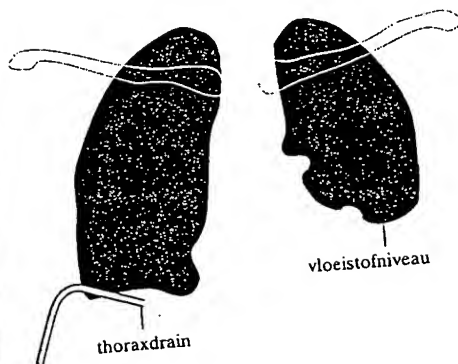
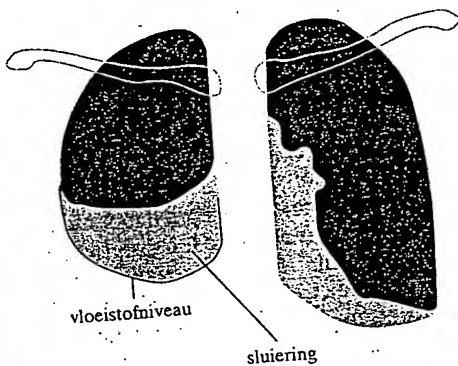
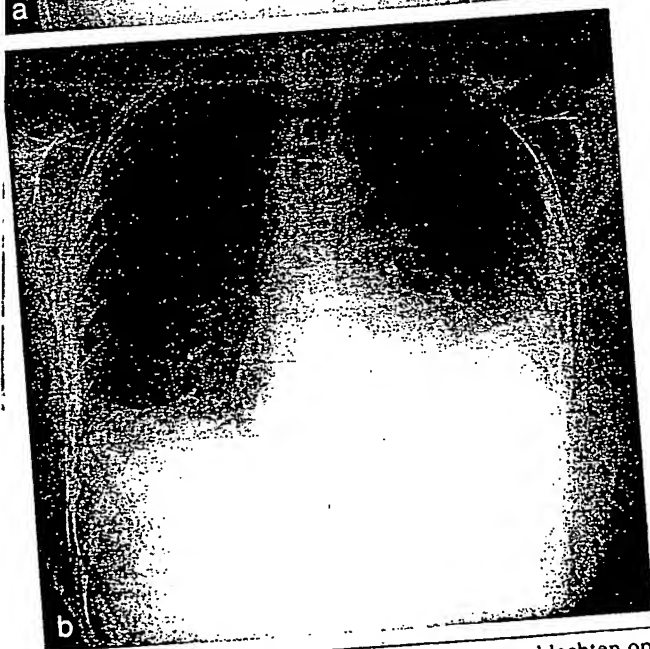
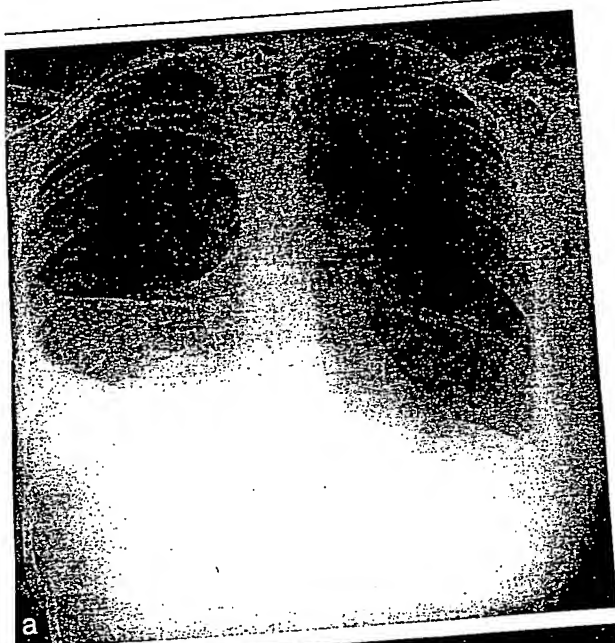
LITERATUUR

- 1 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
- 2 Hart W, Hart HCh. De endothelinen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136:1013-6.
- 3 Webb DJ. Physiological role of the endothelin system in human cardiovascular and renal haemodynamics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:69-73.
- 4 Rabelink TJ, Kaasjager KA, Stroes ES, Koomans HA. Endothelin in renal pathophysiology: from experimental to therapeutic application. *Kidney Int* 1996;50:1827-33.
- 5 Simonson MS, Dunn MJ. Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J* 1990;4:2989-3000.
- 6 Simonson MS. Endothelin peptides and compensatory growth of renal cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:73-85.
- 7 Davenport AP, Maguire JJ. Is endothelin-induced vasoconstriction mediated only by ETA receptors in humans? *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:9-11.
- 8 Chun M, Lin HY, Henis YI, Lodish HF. Endothelin-induced endocytosis of cell surface ETA receptors. Endothelin remains intact and bound to the ETA receptor. *J Biol Chem* 1995;270:10855-60.
- 9 Hirata Y. Endothelin peptides. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:12-5.
- 10 Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Brandt RR, Wright S, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-6.
- 11 Clavell AL, Wright RS, Thomas MR, Brandt RR, Opgenorth TJ, Burnett Jr JC. Elevated endogenous endothelin mediates systemic vasoconstriction in experimental chronic congestive failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;172A:743-53.
- 12 Kiowski W, Sütsch G, Hunziker P, Müller P, Kim J, Oechslin E, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995;346:732-6.
- 13 Moreau P, d'Uscio LV, Takase H, Shaw S, Barton M, Lüscher TF. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy in vivo. Reversal by ETA-antagonist. *Circulation* 1997 [ter perse].
- 14 Teerlink JR, Löffler BM, Hess P, Maire JP, Clozel M, Clozel JP. Role of endothelin in the maintenance of blood pressure in conscious rats with chronic heart failure. Acute effects of the endothelin receptor antagonist Ro 47-0203 (Bosentan). *Circulation* 1994;90: 2510-8.
- 15 Haller H, Schaberg T, Lindschau C, Lode H, Distler A. Endothelin increases [Ca²⁺]_i, protein phosphorylation, and O₂⁻ production in human alveolar macrophages. *Am J Physiol* 1991;261(6 Pt 1):L478-84.
- 16 Burke SE, Lubbers NL, Gagne GD, Wessale JL, Wegner CD, Opgenorth TJ. Neointimal hyperplasia after balloon-induced vascular injury in Yucatan micropigs is reduced by selective antagonism of the ETA receptor [abstract]. *Circulation* 1996;94(Suppl 1):I-706.
- 17 Kaasjager KAH, Koomans HA, Rabelink TJ. Effectiveness of enalapril versus nifedipine to antagonize blood pressure and the renal response to endothelin in humans. *Hypertension* 1995;25(4 Pt 1): 620-5.
- 18 Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 1997;29:2-26.
- 19 Gellai M, Jugus M, Fletcher T, DeWolf R, Nambi P. Reversal of postischemic acute renal failure with a selective endothelin A receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1994;93:900-6.
- 20 Benigni A, Zoja C, Corna D, Orisio S, Longaretti L, Bertani T, et al. A specific endothelin subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int* 1993;44:440-4.

ING

mair belang na te gaan hoe de onderlig-
soort reageert op systemische therapie.
mor goed reageert, zoals in het geval van
of een kleincellig longcarcinoom, wordt de
ura-effusie eveneens onder controle ge-
het algemeen blijkt dat de tumor niet ge-
or systemische therapie of slechts gedeelte-
or verwijdering van het vocht toch noodza-
Het doel van de behandeling van de maligne
usie is het verbeteren van de kwaliteit van le-

Een aantal behandelingsmethoden is mogelijk. Bij de
thoracocentese wordt een holle naald door de borst-
wand gestoken en het vocht verwijderd. Bijna alle ma-
ligne pleura-effusies recidiveren na thoracocentese, zo-
dat slechts een tijdelijke verlichting van de symptomen
wordt verkregen. De gemiddelde tijd voor een recidief
is 4,2 dag en na een maand is 97% van de effusies terug-
gekeerd.⁵ Herhaald uitvoeren van een thoracocentese is
niet alleen belastend voor de patiënt, maar ook bestaat
er het risico van een pneumothorax, het optreden van
empyem of het ontstaan van loketten (verklevingen
tussen borst- en longvlies waardoor ongelijkmatige



ntgenfoto van de thorax van een patiënte met dyspnoe klachten op basis van een naar de pleurabladen gemetastaseerd mam-
carcinoom; (a) sluiering rechts basaal met een spoor vocht links; (b) minder pleuravocht rechts basaal na het inbrengen van
thoraxdrain 20 Ch, terwijl in 5 dagen tijd zich nu ook pleuravocht links heeft gevormd.